

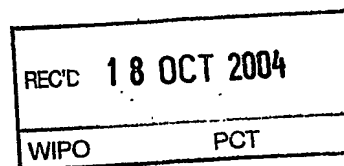


PCT/EP200 4 / 0 1 0 1 3 4

# ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigebühr € 17,00  
Schriftengebühr € 65,00



Aktenzeichen **A 1433/2003**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma SANDOZ GmbH  
in A-6250 Kundl/Tirol, Biochemiestraße 10  
(Tirol),**

am **11. September 2003** eine Patentanmeldung betreffend

**"Organische Verbindungen",**

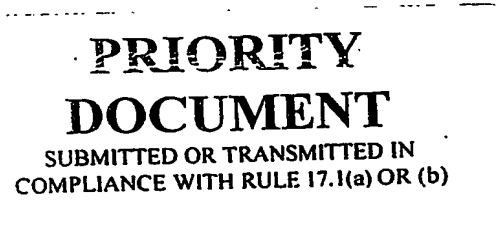
überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der  
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten  
Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt

Wien, am 16. Juli 2004

Der Präsident:

i. A.



**HRNCIR**  
Fachoberinspektor



A 14 33 / 2 00 3

(51) IPC:

Urtext

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(Bei der Anmeldung sind nur die eingerahmten Felder auszufüllen - bitte fett umrandete Felder unbedingt ausfüllen!)

(73)

Patentinhaber:  
Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl/Tirol

(54)

Titel der Anmeldung:  
Organische Verbindungen

(61)

Zusatz zu Patent Nr.

(66)

Umwandlung von GM /

(62)

gesonderte Anmeldung aus (Teilung): A /

(30)

Priorität(en):

(72)

Erfinder:

(22) (21)

Anmeldetag, Aktenzeichen:

2003-09-11, A /

(60)

Abhängigkeit:

(42)

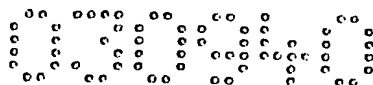
Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

(45)

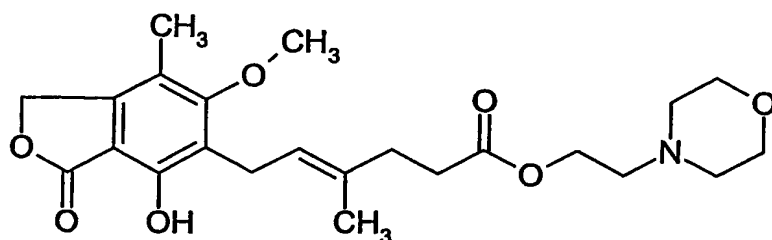
Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:



### Organische Verbindungen

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil der Formel



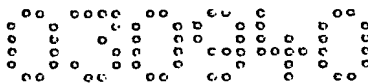
- 10 Mycophenolsäure Mofetil (Mycophenolsäure 2-(4-morpholinyl)ethylester, oder (4E)-6-(1,3-Dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-5-isobenzofuranyl)-4-methyl-4-hexensäure-2-(4-morpholinyl)-ethylester nach Merck Index/13th Edition/Monograph number 6352), findet aufgrund seiner immunsuppressiven, entzündungshemmenden, antiviralen und Anti-Tumor-
- 15 Wirkung Anwendung als aktiver Bestandteil von pharmazeutischen Präparaten, z.B. in der Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen, in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Psoriasis, entzündlichen Erkrankungen wie rheumatische Arthritis sowie von viralen Erkrankungen und Tumoren.

Die Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil aus dem Fermentationsprodukt

- 20 Mycophenolsäure und 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin ist auf Grund der basischen Funktion des Morpholinrestes und der Polyfunktionalität der Mycophenolsäure ein anspruchsvolles Verfahren.

- So wird beispielsweise in EP 0649422 ein Verfahren zur Veresterung ohne Katalysator
- 25 beschrieben mit relativ langen Reaktionszeiten, die aus wirtschaftlicher Sicht wenig attraktiv erscheinen.

- US 4753935 beschreibt die Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil über ein mittels Thionylchlorid hergestelltes Säurechlorid der Mycophenolsäure oder über eine Aktivierung mit Carbodiimid. Laut EP 0649422 sind diese beiden Methoden wenig oder gar nicht geeignet zur
- 30 Herstellung des Mycophenolsäure Mofetil in pharmazeutisch annehmbarer Reinheit, vor allem aufgrund auftretender Verunreinigungen.



Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Mycophenolsäure Mofetil mittels erfindungsgemäßer Modifizierung des oben beschriebenen Säurechloridprozesses mit einer hohen Reinheit und einer hohen Ausbeute hergestellt werden kann. Dieses neue Verfahren, wie es in der vorliegenden Erfindung beschrieben ist, erhält dadurch für eine wirtschaftliche Nutzung erhebliche Attraktivität.

Ein Aspekt der Erfindung umfasst daher ein Verfahren zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil, indem in einem inerten Lösungsmittel ein reaktives Derivat der Mycophenolsäure hergestellt und mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin umgesetzt wird, und das entstehende Mycophenolsäure Mofetil aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird, dadurch gekennzeichnet, dass

I) 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin unter kontrollierten Bedingungen der Lösung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure zugegeben wird, wodurch die Umsetzung unter sauren Reaktionsbedingungen stattfindet, und

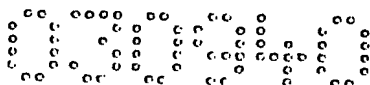
II) die Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung eines Säureadditionssalzes und die nachfolgende Freisetzung der freien Base erfolgt.

In einem weiteren Aspekt der Erfindung beinhaltet das Verfahren zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil folgende Verfahrensschritte:

- a) die Aktivierung der Mycophenolsäure unter Bildung eines reaktiven Derivates nach bekannten Methoden,
- b) die Umsetzung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin durch Veresterung zu Mycophenolsäure Mofetil unter sauren Reaktionsbedingungen,
- c) die Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung eines Säureadditionssalzes, und
- d) die Freisetzung der freien Base des Mycophenolsäure Mofetil aus dem Säureadditionssalz nach bekannten Methoden.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren erhält man Mycophenolsäure Mofetil als freie Base mit sehr hoher, pharmazeutisch akzeptabler Reinheit.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung umfasst die Herstellung des kristallinen Additionssalzes von Mycophenolsäure Mofetil mit Oxalsäure und dessen Verwendung als Zwischenprodukt zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base oder als dessen pharmazeutisch annehmbare Salze mit pharmazeutisch akzeptabler Reinheit.



- Unter einem „inerten Lösungsmittel“ wie in der vorliegenden Erfindung beschrieben, versteht man ein unter den hier beschriebenen Reaktionsbedingungen gegenüber den Reaktionspartnern inertes Lösungsmittel, insbesondere ein mit Wasser nicht oder nur sehr schwer mischbares Lösungsmittel wie Essigsäure (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkylester, beispielsweise Essigsäureethylester, oder
- 5 halogenierte Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Dichlormethan, gegebenenfalls in Gegenwart eines Cosolvens. Als Cosolventien eignen sich Amide wie N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid oder cyclische Amide wie beispielsweise N-Methylpyrrolidon oder cyclische Harnstoffe wie beispielsweise 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMEU) oder 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU).
- 10 Besonders bevorzugte Kombinationen sind Gemische von Essigsäureethylester und N,N-Dimethylformamid, und von Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid.

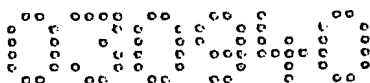
Unter „pharmazeutisch annehmbaren Salzen“ des Mycophenolsäure Mofetil wie in der vorliegenden Erfindung beschrieben, versteht man beispielsweise das Hydrochlorid.

- 15 Die Aktivierung der Mycophenolsäure kann beispielsweise nach der Vilsmeier-Technologie erfolgen (nach Vilsmeier A., Chem.-Ztg. 75, 133-135, 1951; CD Römpp Chemie Lexikon – Version 1.0, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1995), beispielsweise mit einem isolierten Vilsmeier Reagens, beispielsweise N,N-Dimethyl(chlormethylen)iminiumchlorid,
- 20 oder mit *in situ* Aktivierung, beispielsweise mit einem organischen Amid wie N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid in Kombination mit einem Halogenierungsmittel, beispielsweise Oxalylchlorid.

- Die Menge an Aktivierungsreagens kann ökonomisch gering gehalten werden. So werden
- 25 beispielsweise 1 bis 1,5 Moläquivalente, vorzugsweise 1,05 bis 1,3 Moläquivalente, an Vilsmeier Reagens oder an *in situ* hergestelltem Vilsmeier Reagens eingesetzt. Bevorzugt ist die *in situ* Herstellung von Vilsmeier Reagens in der Kombination N,N-Dimethylformamid und Oxalylchlorid, wobei das Verhältnis von N,N-Dimethylformamid zu Oxalylchlorid 10 : 1 bis 1 : 2, vorzugsweise 1 : 1 bis 1 : 1,2 , beträgt.

- 30 Geeignete Lösungsmittel für die Aktivierung der Mycophenolsäure nach dem erfindungsgemäßen Verfahren sind die oben beschriebenen inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart eines Cosolvens wie oben angeführt.

- 35 Die Aktivierung der Mycophenolsäure kann bei Temperaturen von – 20°C bis Raumtemperatur, beispielsweise von – 20°C bis + 25°C, beispielsweise von – 10°C bis + 10°C, vorzugsweise um 0°C, durchgeführt werden.



Alternativ kann die Aktivierung der Mycophenolsäure auch erfolgen durch gängige Halogenierungsmittel, wie beispielsweise Thionylchlorid, oder halogenierte Phosphorverbindungen, wie beispielsweise Phosphortrichlorid und Phosphorpentachlorid, oder 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin oder 5-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin.

5

Das durch die Aktivierung der Mycophenolsäure gewonnene reaktive Derivat ist ein aktiviertes Carbonsäure-Derivat, beispielsweise ein Säurehalogenid, bevorzugt ein Säurechlorid.

10 Die anschließende Umsetzung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure, beispielsweise des Säurechlorids, mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin wird in der Art durchgeführt, dass der Alkohol unter kontrollierten Bedingungen, beispielsweise über ca. 2 bis ca. 180 Minuten, vorzugsweise über ca. 10 bis ca. 60 Minuten, zur Lösung des Säurechlorids zugegeben wird, so dass der Überschuss an freiem Alkohol relativ gering gehalten wird.

15 Dabei senkt die durch die Acylierungsreaktion freiwerdende Salzsäure die Basizität des Reaktionsgemisches, so dass unter den dadurch entstehenden sauren Reaktionsbedingungen die Nebenproduktebildung stark unterdrückt wird. Die Reaktion läuft mehr oder weniger quantitativ mit geringen Überschüssen an 4-(2-Hydroxyethyl)-morpholin ab.

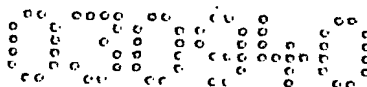
20 Für die hier beschriebene Veresterungsreaktion werden beispielsweise 0,8 bis 2,5 Moläquivalente, vorzugsweise 1,05 bis 1,3 Moläquivalente, an 4-(2-Hydroxyethyl)-morpholin zugegeben.

25 Nach einer bevorzugten Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Veresterungsreaktion bei tieferen Temperaturen gestartet und bei höheren Temperaturen zur Vervollständigung der Reaktion durchgeführt.

30 In einer weiteren bevorzugten Variante wird 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin bei Temperaturen von 0°C bis 40°C, beispielsweise von 10°C bis 30°C, bevorzugt bei Temperaturen um 20°C, zugegeben, und die Reaktion bei Temperaturen von 40°C bis 120°C, vorzugsweise bei 40°C bis 60°C, zu Ende geführt.

Die Reaktionszeiten für die erfindungsgemäße Veresterungsreaktion liegen beispielsweise bei ca. 3 bis ca. 20 Stunden, bevorzugt bei ca. 5 bis ca. 15 Stunden.

35



Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die nachfolgende Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil aus dem sauren Reaktionsgemisch über die Bildung eines Säureadditionssalzes, beispielsweise des Oxalats oder Hydrochlorids, und die anschließende Freisetzung der freien Base.

5

Führt man die oben beschriebene Veresterungsreaktion in einem entsprechenden apolaren Lösungsmittel, wie beispielsweise einem Essigsäure ( $C_1 - C_4$ ) alkylester, beispielsweise Essigsäureethylester, durch, fällt aus dem sauren Reaktionsgemisch direkt Mycophenolsäure Mofetil als Hydrochlorid aus.

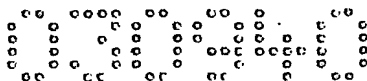
- 10 Das Mycophenolsäure Mofetil Hydrochlorid wird nach bekannten Methoden isoliert, beispielsweise durch Filtration.

- Die Freisetzung der freien Base kann beispielsweise in einem zweiphasigen System - Wasser mit einem organischen Lösungsmittel - mit Hilfe einer Base wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, 15 einem Alkalicarbonat oder Alkalihydrogencarbonat durchgeführt werden, und Mycophenolsäure Mofetil beispielsweise aus Essigsäureethylester oder einem Alkohol wie Ethanol oder Isopropanol oder einem Keton wie beispielsweise Aceton oder einer Kombination der genannten Lösungsmittel kristallisiert werden, gegebenenfalls nach Abdampfen des Lösungsmittels.
- 20 Das bevorzugte organische Lösungsmittel für die Freisetzung der freien Base ist Essigsäureethylester.

- In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens, wird das kristalline Additionssalz des Mycophenolsäure Mofetil mit Oxalsäure gebildet und als Zwischenprodukt 25 zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base verwendet.

- Das Oxalat des Mycophenolsäure Mofetil zeichnet sich durch seine Schwerlöslichkeit in gängigen organischen Lösungsmitteln aus. Es eignet sich daher insbesondere zur Isolierung von Mycophenolsäure Mofetil aus Lösungsmitteln, in denen sowohl die freie Base als auch das 30 Hydrochlorid des Mycophenolsäure Mofetil gut löslich sind.

- So kann beispielsweise das Oxalsäuresalz von Mycophenolsäure Mofetil aus Dichlormethan gegebenenfalls in Kombination mit N,N-Dimethylformamid isoliert werden. Gegebenenfalls wird ein weiteres Lösungsmittel, wie beispielsweise ein ( $C_1 - C_4$ ) Alkohol, beispielsweise 35 Methanol, oder ein Keton wie beispielsweise Aceton zugegeben.



In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann daher die Isolierung von Mycophenolsäure Mofetil auch direkt aus Acylierungslösungen erfolgen, wie sie vorzugsweise durch Verwendung von Dichlormethan erzeugt werden.

5 Nach erfolgter Veresterungsreaktion wie oben beschrieben wird das saure Reaktionsgemisch neutralisiert, d.h. mit einer Base, beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einem Alkalicarbonat oder Alkalihydrogencarbonat, auf einen pH-Wert von 5 – 9, vorzugsweise 6 – 8 gebracht, und durch Zugabe von Oxalsäure, beispielsweise einer Lösung von Oxalsäure, beispielsweise einer 10 bis 30%igen Lösung in Aceton oder in einem Alkohol, wie beispielsweise Methanol, das Oxalat von Mycophenolsäure Mofetil kristallisiert.

10

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform kann Mycophenolsäure Mofetil aus einem Reaktionsgemisch, wie es beispielsweise in Essigsäureethylester anfällt, nach Neutralisation durch Zugabe von Oxalsäure als Oxalat isoliert werden wie oben beschrieben.

15 Das Oxalat des Mycophenolsäure Mofetil, wie es nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt wird, liegt in kristalliner Form vor mit hoher Reinheit, d.h. mit einer HPLC-Reinheit von beispielsweise mehr als 98%, vorzugsweise mehr als 99%.

Gegebenenfalls kann das kristalline Oxalat des Mycophenolsäure Mofetil auch als Hydrat oder Solvat vorliegen.

20

Die Freisetzung der freien Base aus dem Oxalat wird nach oben beschriebenem Weg vorgenommen.

25

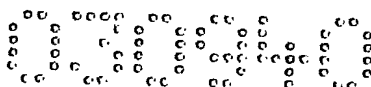
Durch die im erfindungsgemäßen Verfahren beschriebene Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil aus dem sauren Reaktionsgemisch über die Bildung des Säureadditionssalzes, wie beispielsweise des Oxalats oder Hydrochlorids, bevorzugt des Oxalats, und die anschließende Freisetzung der freien Base erhält man Mycophenolsäure Mofetil mit hoher Ausbeute und in sehr reiner Form, d.h. mit einer HPLC-Reinheit von mehr als 99%, vorzugsweise mehr als 99,5%, und mit einem Gehalt an Nebenprodukten von nicht mehr als 0,1%, vorzugsweise

30

Ein zusätzlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens sind die relativ kurzen Reaktionszeiten während der Veresterungsreaktion.

35 Das erfindungsgemäße Verfahren ist daher wirtschaftlich attraktiv für eine Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base oder als dessen pharmazeutisch annehmbare Salze, wie beispielsweise das Hydrochlorid, in pharmazeutisch akzeptabler Reinheit.





Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne ihren Umfang einzuschränken. Alle Temperaturangaben erfolgen in Celsiusgraden.

**Beispiel 1:**

5 Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung des Mycophenolsäure Mofetil Hydrochlorid

**Beispiel 1a:**

Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil Hydrochlorid

10

In ein Gemisch aus 140 ml Essigsäureethylester und 3,12 ml N,N-Dimethylformamid werden bei Raumtemperatur 9,094 g Mycophenolsäure eingetragen. Die Suspension wird auf 0° gekühlt, und anschließend werden 3,05 ml Oxalylchlorid gelöst in 15 ml Essigsäureethylester in ca. 20 Minuten zugetropft, wobei eine Lösung entsteht. Die Lösung wird weitere

15 140 Minuten bei 0° bis 2° gerührt und dann auf 20° erwärmt. Man gibt dann eine Lösung von 4,16 ml 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin in 20 ml Essigsäureethylester innerhalb von ca. 20 Minuten bei 20° bis 22° zu, wobei mit den ersten Tropfen bereits eine Suspension entsteht. Die Suspension wird auf 60° erwärmt und ca. 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Titelverbindung wird dann durch Filtration der heißen Suspension über eine

20 Nutsche isoliert, zweimal mit je 25 ml 60° warmem Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum über Nacht bei Raumtemperatur getrocknet.

Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil Hydrochlorid: 11,85 g

HPLC-Reinheit: 97,8%

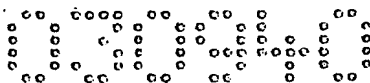
25 **Beispiel 1b:**

Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base

10 g in Beispiel 1a erhaltenes Mycophenolsäure Mofetil Hydrochlorid werden in 100 ml Essigsäureethylester suspendiert. Man setzt 50 ml Wasser zu und rührt, bis eine zweiphasige

30 Lösung entstanden ist. Man stellt dann den pH-Wert von ca. 2,0 mit Hilfe von ca. 30 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung auf pH 7,4 bis 7,5, trennt die Phasen und wäscht die organische Phase zuerst mit einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 2,5 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und anschließend zweimal mit je 50 ml Wasser. Die Essigsäureethylesterphase wird dann mit 1 g Aktivkohle versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

35 Die Aktivkohle wird durch Filtration entfernt, der Filterkuchen mit 10 ml Essigsäureethylester nachgewaschen, und die vereinigten Phasen werden im Vakuum auf ca. 40 g eingedampft.



Der Rückstand wird mit der Titelverbindung angeimpft, die entstehende Suspension eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend noch auf ca. - 20° gekühlt. Nach Stehen über Nacht im Kühlschrank bei ca. - 20° wird die Titelverbindung über eine Nutsche isoliert, mit 5 ml kaltem Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum über Nacht

5 getrocknet.

Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil als freie Base: 6,71 g

HPLC-Reinheit : 99,5%

#### Beispiel 2:

#### 10 Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung von Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz

#### Beispiel 2a:

#### Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz

15

9,094 g Mycophenolsäure werden in einem Gemisch aus 175 ml Dichlormethan und 1,56 ml N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird auf 0° gekühlt, und zur dünnen Suspension wird eine Lösung aus 3,05 ml Oxalylchlorid in 10 ml Dichlormethan innerhalb ca. 15 Minuten zugetropft, wobei wieder eine klare Lösung entsteht. Das Gemisch

20 wird nach beendeter Zugabe weitere 30 Minuten bei 0° nachgerührt. Die Lösung wird anschließend auf ca. 20° gebracht. Innerhalb ca. 55 Minuten wird eine Lösung von 4,16 ml 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin in 20 ml Dichlormethan zugetropft.

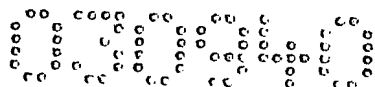
25

Der Tropftrichter wird mit 5 ml Dichlormethan nachgespült und die Lösung anschließend 15 Stunden rückflußgekocht. Danach wird die Lösung auf 0° gekühlt, mit 1,5 ml Methanol versetzt, und nach 30 minütigem Rühren mit 85 ml Wasser versetzt. Man rührt die zweiphasige Lösung für ca. 5 Minuten bei 15° bis 20° und stellt dann den pH-Wert mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung auf ca. 3,2. Man filtriert das Gemisch, trennt die Phasen, gibt zur Dichlormethanphase 50 ml Wasser zu und stellt den pH-Wert mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung auf ca. 7,5. Man trennt die Phasen und wäscht die Dichlormethanphase mit 50 ml Wasser,

30 wobei der pH-Wert wiederum mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung auf 7,5 gestellt wird, und wäscht die Dichlormethanphase anschließend noch zweimal mit je 50 ml Wasser.

35

Zur Dichlormethanphase gibt man 2 g Aktivkohle, rührt die Suspension 10 Minuten und filtriert die Kohle über eine Nutsche ab. Der Filterkuchen wird mit 10 ml Dichlormethan nachgewaschen und mit dem Filtrat vermischt. Diese Mischung aus dem Filtrat und der nachgewaschenen Phase wird anschließend innerhalb von ca. 30 Minuten zu einer Lösung von 2,81 g wasserfreier Oxalsäure in 14,1 ml Aceton zugetropft, wobei die Titelverbindung auskristallisiert. Die Suspension wird eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt,



weitere 2 Stunden eisgekühlt, anschließend wird die Titelverbindung über eine Nutsche isoliert, zweimal mit je 25 ml Dichlormethan gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei Raumtemperatur über Nacht getrocknet.

Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz: 13,45 g

5 HPLC-Reinheit: 99,4%

Gehalt an Oxalsäure (HPLC): 19,8% (Gewichtsprozent)

#### Beispiel 2b:

#### Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base

10

10 g der Verbindung aus Beispiel 2a werden in einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 100 ml Essigsäureethylester suspendiert. Mit 10%iger  $\text{KHCO}_3$ -Lösung wird dann der pH-Wert auf 7,4 bis 7,5 gestellt, wobei eine zweiphasige Lösung entsteht. Das Gemisch wird ca. 5 Minuten nachgerührt, und anschließend werden die Phasen getrennt. Die Essigsäureethylesterphase wird

15 anschließend mit einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 2 ml 10%iger  $\text{KHCO}_3$ -Lösung gewaschen, gefolgt von 2 Wasserwäschen mit je 50 ml Wasser. Die Essigsäureethylesterphase wird im Vakuum am Rotavapor auf 25 g eingengt, mit Mycophenolsäure Mofetil angeimpft und die entstehende Suspension erst 1 Stunde bei Raumtemperatur, dann 1 Stunde unter Eiskühlung gerührt, und anschließend über Nacht im Kühlschrank bei ca.  $-20^\circ$  gelagert. Die

20 Kristalle werden anschließend über eine Nutsche isoliert, mit 5 ml kaltem Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei Raumtemperatur getrocknet.

Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil als freie Base: 7,01 g

HPLC-Reinheit: 99,7%

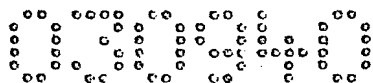
#### 25 Beispiel 3

#### Charakterisierung von Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz

1 g des aus Beispiel 2a erhaltenen Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalzes werden in einem Gemisch aus 10 ml Aceton und 3 ml Wasser bei  $60^\circ$  gelöst. Unter Umschwenken gibt man der

30 Lösung 30 ml Aceton zu und lässt die entstehende Suspension bei Raumtemperatur eine Stunde stehen. Das Gemisch wird 30 Minuten leicht gerührt, dann eine Stunde unter Eiskühlung stehen gelassen. Die Kristalle werden anschließend über eine Nutsche isoliert und in zwei Portionen mit insgesamt 4 ml Aceton gewaschen. Die Trocknung erfolgt bei Raumtemperatur im Vakuum.

35 Gehalt an Oxalsäure (HPLC): 17,1% (Gewichtsprozent; Theorie: 17,2% Gewichtsprozent)  
Schmelzpunkt:  $164^\circ$ - $165^\circ$

**Beispiel 4:**

Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung von Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz

**5 Beispiel 4a:**

Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz

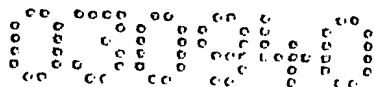
13,64 g Mycophenolsäure werden in einem Gemisch aus 196,5 ml Dichlormethan und 3,54 ml N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird dann auf 0° gekühlt .

- 10 Unter Rühren werden in ca. 20 Minuten eine Lösung von 3,92 ml Oxalylchlorid in 15 ml Dichlormethan mittels Tropftrichter zugetropft. Der Tropftrichter wird mit 10 ml Dichlormethan nachgespült und die Lösung ca. eine Stunde bei 0° nachgerührt. Die Lösung wird anschließend auf 20° gebracht. Dann wird dieser Lösung innerhalb von ca. 30 Minuten eine Lösung von 6,24 ml 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin in 30 ml
- 15 Dichlormethan zugetropft, und der Tropftrichter mit 10 ml Dichlormethan nachgespült. Das Gemisch wird anschließend 12 Stunden rückflußgekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt.

- Die Lösung wird mit 127 ml Wasser versetzt, ca. 30 Minuten gerührt, und anschließend mit 200 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über eine K-150
- 20 Filterschicht (kommerziell erhältlich von Seitz Filter Werke GmbH, Deutschland) filtriert. Die wässrige Phase wird mit 50 ml Dichlormethan extrahiert, und die organischen Phasen werden vereinigt, und mit einem Gemisch aus 75 ml Wasser und 10 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert. Die Phasen werden getrennt und die Dichlormethanphase noch zweimal mit je 75 ml Wasser nachextrahiert. Zur Dichlormethanphase gibt man 3 g Aktivkohle, rührt die
- 25 Suspension für ca. 10 Minuten, filtriert die Aktivkohle über die K-150 Filterschicht ab und wäscht die Aktivkohle mit 15 ml Dichlormethan nach. Den vereinigten organischen Phasen gibt man eine Lösung von 4,22 g Oxalsäure in 15 ml Methanol zu, impft die Lösung mit Impfkristallen von Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz an, lässt die dicker werdende Suspension ca. eine Stunde bei Raumtemperatur stehen und rührt sie anschließend noch
- 30 ca. 3 Stunden unter Eiskühlung nach. Man isoliert das Produkt über eine Nutsche, wäscht es mit 76 ml Dichlormethan in zwei Portionen und trocknet es im Vakuum bei Raumtemperatur über Nacht.

Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz: 18,67 g

HPLC-Reinheit: 99,6%

**Beispiel 4b:****Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base**

10 g Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz aus Beispiel 4a werden wie in Beispiel 2b in  
5 Mycophenolsäure Mofetil freie Base überführt.

Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil als freie Base: 6,99 g

HPLC-Reinheit: 99,9%

10

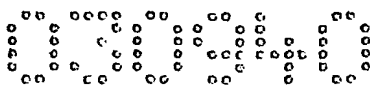
15

20

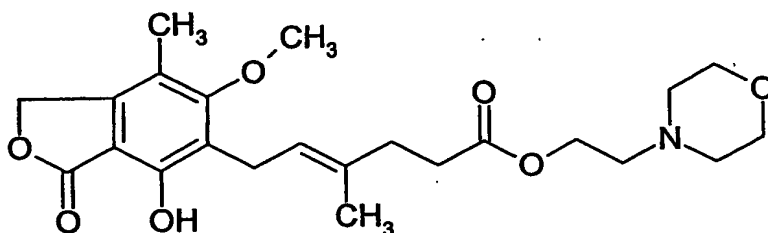
25

30

35

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil (Mycophenolsäure 2-(4-morpholinyl)ethylester) der Formel



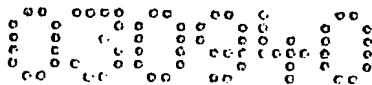
indem in einem inerten Lösungsmittel ein reaktives Derivat der Mycophenolsäure hergestellt und mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin umgesetzt wird, und das entstehende Mycophenolsäure Mofetil aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird, dadurch gekennzeichnet, dass

- I) 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin unter kontrollierten Bedingungen der Lösung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure zugegeben wird, wodurch die Umsetzung unter sauren Reaktionsbedingungen stattfindet, und
- II) die Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung eines Säureadditionssalzes und die nachfolgende Freisetzung der freien Base erfolgt.

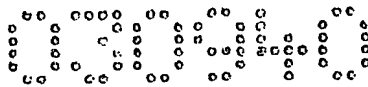
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin zur Lösung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure zugegeben wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass folgende Verfahrensschritte beinhaltet sind:

- a) Aktivierung der Mycophenolsäure unter Bildung eines reaktiven Derivates,
- b) Umsetzung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin durch Veresterung zu Mycophenolsäure Mofetil unter sauren Reaktionsbedingungen,
- c) Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung eines Säureadditionssalzes, und
- d) Freisetzung der freien Base des Mycophenolsäure Mofetil aus dem Säureadditionssalz.



4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das reaktive Derivat der Mycophenolsäure ein aktiviertes Carbonsäure-Derivat ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das aktivierte Carbonsäure-Derivat der Mycophenolsäure ein Säurehalogenid ist.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Säurehalogenid ein Säurechlorid ist.
10. 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Aktivierung der Mycophenolsäure (Verfahrensschritt a) nach der Vilsmeier-Technologie erfolgt.
15. 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als Vilsmeier-Reagens die Kombination N,N-Dimethylformamid und Oxalylchlorid einsetzt.
20. 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das inerte Lösungsmittel, in dem man die Aktivierungsreaktion (Verfahrensschritt a) und die Veresterungsreaktion (Verfahrensschritt b) durchführt, ein Essigsäure (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkylester oder ein halogener Kohlenwasserstoff ist, gegebenenfalls in Gegenwart eines Cosolvens.
25. 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das inerte Lösungsmittel Essigsäureethylester oder Dichlormethan ist, gegebenenfalls in Gegenwart eines Cosolvens.
11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Cosolvens ein organisches Amid ist.
30. 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Säureadditionssalz des Mycophenolsäure Mofetil das Oxalat oder das Hydrochlorid des Mycophenolsäure Mofetil ist.
35. 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Bildung des Mycophenolsäure Mofetil Oxalat aus Essigsäureethylester oder Dichlormethan, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Cosolvens aus der Gruppe der Ketone, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkohole oder Gemische der beiden, erfolgt.



14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Bildung des Mycophenolsäure Mofetil Hydrochlorid in Essigsäureethylester, gegebenenfalls in Gegenwart eines organischen Amids, erfolgt.
- 5 15. Verwendung des Mycophenolsäure Mofetil Oxalat als Zwischenprodukt zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil oder dessen pharmazeutisch annehmbaren Salzen nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14.
- 10 16. Mycophenolsäure Mofetil Oxalat in kristalliner Form und dessen Hydrate und Solvate.

15

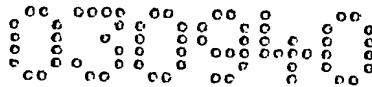
20

25

30

35





### Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues und wirtschaftlich attraktives Verfahren zur  
5 Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil mit hoher, pharmazeutisch akzeptabler Reinheit,  
das die Umsetzung eines reaktiven Derivats der Mycophenolsäure mit  
4-(2-Hydroxyethyl)morpholin unter sauren Reaktionsbedingungen und die anschließende  
Gewinnung des reinen Mycophenolsäure Mofetil durch Salzbildung und Freisetzung der freien  
Base umfasst.

Sandoz GmbH

